

学位授与番号 甲第 1937 号
学位授与年月日 平成 20 年 3 月 22 日
氏 名 平尾 直久
学位論文題目 ラット扁桃核キンドリングモデルにおけるパロキセチンの効果
ー 5-HT_{1A} 自己受容体拮抗薬、ピンドロールの併用による促進作用についてー

論文審査委員 主 査 教 授 三 邊 義雄
副 査 教 授 山 田 正仁
東 田 陽博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

選択的セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) では、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬の併用により早期に効果発現が得られることが知られている。今回は SSRI のてんかんへの影響とその神経機序をより明らかにする目的で、5-HT_{1A} 自己受容体拮抗薬のピンドロールを併用し、パロキセチンのラット扁桃核キンドリング発作およびキンドリング発展過程における効果を検討した。

ラットの左側扁桃核に深部電極を刺入、後発射閾値と全身けいれん誘発閾値を決定し、以下の実験を行った。対照には生理食塩水を用いた。

- ① キンドリング形成後のラットにパロキセチン (5, 10, 20mg/kg) とピンドロール (10mg/kg) を単独、またはパロキセチン (10mg/kg) とピンドロール (10mg/kg) を併用投与し、全身けいれん誘発閾値で電気刺激を行った。その結果、パロキセチン単独投与では発作抑制効果を認めなかったが、両薬剤の併用により両側前肢クローヌスと後発射の持続時間が有意に短縮した。さらに、この抑制効果は 5-HT 合成阻害薬パラクロロフェニルアラニンの前処置により消失した。
- ② キンドリングの発展では、パロキセチン (10mg/kg) とピンドロール (10mg/kg) を単独または併用投与し、安定した全身けいれんが誘発されるまで、後発射閾値より 20 μ A 高い強度で連日刺激を行い、行動と脳波上の変化を観察した。パロキセチン単独投与でみられた発作段階の遅延がピンドロールの併用により早期に認められる傾向を示した。また、併用投与により発展過程における後発射持続時間は抑制され、初回全身けいれんまでの刺激回数も増加した。

本研究から、パロキセチンとピンドロールの併用により、扁桃核キンドリング形成後の発作発現およびキンドリングの発展過程に対し抑制効果が得られ、この効果発現には 5-HT_{1A} 自己受容体を介した 5-HT の遊離調節および神経伝達の増強が重要であることが示唆された。

以上、本研究は、てんかんにおける 5-HT_{1A} 自己受容体の役割をキンドリングの手法を用いて解明し、使用機会の多い SSRI について、てんかん患者に対し比較的安全に使用できる可能性を示すなど、てんかん学の発展に寄与する価値ある論文と評価された。